Aus der Medizinischen Universitätsklinik Innsbruck
Vorstand: Prof. Dr. med. A. H i t t m a i r

und

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

Die Sofortwirkung verschiedener Antikoagulantien auf das weiße Blutbild und die Thrombozyten unter besonderer Berücksichtigung der leukozytären Abbauformen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wilhelm Coenen

aus Kessel

Würzburg 1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543517_0022

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Innsbruck
Vorstand: Prof. Dr. med. A. H i t t m a i r

und

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

Die Sofortwirkung verschiedener Antikoagulantien auf das weiße Blutbild und die Thrombozyten unter besonderer Berücksichtigung der leukozytären Abbauformen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wilhelm Coenen

aus Kessel

Würzburg 1956

Tag der mündl. Prüfung:
20. Oktober. 1956

Referent: Privatdozent Dr. med. J. Zissler
Korreferent: Professor Dr. med. E. Wollheim

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Die Sofortwirkung verschiedener Antikoagulantien auf das weiße Blutbild und die Thrombozyten unter besonderer Berücksichtigung der leukocytären Abbauformen

Seitdem mit Hilfe gerinnungshemmender Substanzen Blut konserviert wird, hat man immer wieder über den Einfluß der Antikoagulantien auf das Blutbild gearbeitet. Man befaßt sich in einer Unzahl von Arbeiten mit den morphologischen und biochemischen Veränderungen des Blutes, die durch den Einfluß der gerinnungshemmenden Substanzen während der Konservierung bewirkt werden. Trotzdem ist die Blutkonservierung aus der heutigen Medizin und insbesondere aus der modernen Chirurgie nicht mehr wegzudenken. Die Anlage von Blutbanken in jeder größeren Klinik hat sich als ungemein nützlich erwiesen. Hier wird das Blut nach vorausgegangener gründlicher morphologischer, biochemischer und serologischer Untersuchung den Spendern entnommen und unter Berücksichtigung aller erforderlichen Vorsichtsmaßregeln mit bewährten Stabilisatoren behandelt. Blutgruppe, RH- und andere Faktoren sind dabei direkt vermerkt, so daß jederzeit das benötigte Blut auf Anfrage vermittelt werden kann. Bei der Konservierung geht das Bestreben dahin, das Blut soweit wie möglich in nativer Form zu erhalten, denn während der Konservierung erfährt es vielfache Veränderungen, die sich bisher auch unter den günstigsten Bedingungen nicht ganz vermeiden ließen.

Während man hinsichtlich der Verwendbarkeit des Konservenblutes meist nur den hämolytisch veränderten Erythrozyten besondere Aufmerksamkeit schenkte, ist es schon seit langem eine bekannte Tatsache, daß vor allem die Leukozyten und Thrombozyten im konservierten Blut starke Veränderungen erleiden. Die Literatur weist immer wieder auf den bedeutenden zahlenmäßigen Abfall der Leukozyten und Thrombozyten im Laufe der Konservierung hin; dies ganz im Gegensatz zu den Erythrozyten, die nur geringfügig absinken. Auch die funktionellen Eigenschaften der Leukozyten, wie Phagozytose, Beweglichkeit, Klebrigkeit, Bakterizidie etc. werden nach S c h ü r c h - W i l l e n e g g e r - K n o l l (46) durch die verschiedenen gerinnungshemmenden Substanzen betroffen. Auf diese Veränderungen soll jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

Ist der Abfall der Leukozyten in den verschiedenen Stabilisatoren schon beträchtlich, so ist der der Thrombozyten noch weitgehender.

In Anbetracht dieser Tatsache muß man bei der Verwendung eines Stabilisators zur Blutkonservierung darauf achten, daß er nicht nur die Gerinnung hemmt, sondern auch das Überleben des Blutes weitgehend gewährleistet, d. h. die morphologischen, biologischen und chemischen Eigenschaften des Frischblutes möglichst erhält.

Man verwendet nach S c h ü r c h - W i l l e n e g g e r - K n o l l (46) einfache und zusammengesetzte Stabilisatoren. Die einfachen Stabilisatoren, anorganische oder organische Stoffe in wässriger Lösung, erfüllen nur den Zweck der Gerinnungshemmung, während zusammengesetzte Stabilisatoren außer der gerinnungshemmenden Substanz noch Zusätze enthalten, die das Überleben des Blutes beeinflussen. Dabei wird von den meisten Autoren die Dextrose als besonders begünstigender Zusatz hervorgehoben.

Ein Stabilisator soll folgende Eigenschaften haben:

1.) Verhinderung der Blutgerinnung; dabei will man mit möglichst kleinen Dosen möglichst große und langanhaltende Wirkung erreichen.
2.) Abwesenheit blutschädigender Substanzen, so daß die Funktion des Blutes erhalten bleibt.
3.) Fehlen toxischer Wirkung für den Empfänger bei der üblichen Transfusionsmenge.
4.) Chemische Reinheit, gute Löslichkeit; p_H soll möglichst blutgleich sein.
5.) Ausreichende Sterilisierbarkeit.

Die Menge des zugesetzten Stabilisators hängt von dessen gerinnungshemmender Kraft und Konzentration ab. Es gibt eine Vielzahl von Stabilisatoren, die obige Eigenschaften mehr oder weniger erfüllen. Die einen erhalten weitgehend die biologischen Eigenschaften des Blutes, wirken sich dafür aber auf die Morphologie der Blutzellen aus, bzw. umgekehrt. Andere haben wiederum einen toxischen Einfluß auf den Empfänger oder erfüllen sonst nicht die oben aufgestellten Forderungen. So ist es verständlich, daß immer neue Stabilisatoren mit neuen Zusätzen angeboten werden, die einer idealen Blutkonservierung näherkommen sollen. Man kennt an einfachen Stabilisatoren vor allem das Natriumzitrat und das Heparin, die auch fast durchweg die Grundsubstanz in den verschiedenen Stabilisatoren stellen.

Das Natrium-Citrat hemmt die Gerinnung dadurch, daß es die Calciumionen entionisiert, so daß diese nicht mehr das Prothrombin aktivieren können. Andere Salze, wie Oxalate und Fluoride, fällen dagegen die Calciumionen aus. Das Heparin, eine Mucoitinschwefelsäure, das H o w e l l und Mc L e a n (23) 1916 aus der Säugetierleber gewan-

nen und 1928 als gerinnungshemmendes Mittel zur Blutkonservierung empfahlen, soll nach neueren Untersuchungen die Blutthrombokinasebildung, die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin und schließlich die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen hemmen und so die Gerinnung verhindern.

Im Folgenden sei kurz auf die Literatur eingegangen, die sich mit den morphologischen Veränderungen des Konservenblutes befaßt.

Nach Arbeiten von Schürch - Willenegger - Knoll (46), Motz (38), Kolmer (31), Mc Donald und Stephen (7), Bang und Bechgaard (1), K. Fischer (10), Domanig (6), Knoll (29), Heinze und Wolff (19) u. a. fallen im Citratblut die Leukozyten im Laufe von Stunden und Tagen mehr oder minder stark an Zahl ab.

Domanig (6) stellt Vergleiche zwischen reinem Citratblut und Citrat-Glukose-Kochsalzlösung-Blut an. Dabei fallen in beiden Mischungen die Neutrophilen in der ersten Woche gleich stark ab, während in der zweiten Woche die Neutrophilen in letzterer besser erhalten sind, desgleichen die Lymphozyten, die in der dritten Woche noch unverändert sind.

Ähnlich wie im Citrat verhalten sich auch die Leukozyten im Heparinblut. Knoll (29), Fischer und Jeannerett (11), wie auch Bull und Drew (4) beobachten zwischen Heparin- und Citratblut keinen merklichen Unterschied im Leukozytenabfall.

In 15 Versuchsreihen erfahren die Leukozyten im Heparinblut bei Bang und Bechgaard (1) im Laufe von zwei Tagen einen Abfall von 30 %.

Drew, Edsall und Scudder (8) berichten, daß die polymorphkernigen Leukozyten im Heparinblut (5 mg Heparin auf 5 ccm venöses Blut bei 4° C) binnen 48 Stunden auf die Hälfte zurückgehen; nach 15 Tagen ist nur noch eine amorphe Masse vorhanden

Auch die Thrombozyten fallen nach Willenegger-Knoll (46), Tzank und Dreyfuss (51), Olef (40), Kiguchi (25), Kolmer (31), Drew, Edsall und Scudder (8), Benhamou und Mercier (3), Kolmer und Howard (32), Belk - Henry und Rosenstein (2) u. a. im Citratblut beträchtlich ab.

Bei Kislowa (26) vermindern sich die Thrombozyten parallel mit den Leukozyten. Dasselbe berichtet Knoll (29), wenngleich die Zählung nach 10 - 14 Tagen wegen weitgehender Verklumpung schon erschwert ist; nach 16 - 18 Tagen ist eine Zählung nicht mehr

möglich. Mit Glukosezusatz hingegen sind die Thrombozyten bis zum 16. Tag gut erhalten. Die günstige Glukosewirkung für die Thrombozyten wie auch für die Leukozyten wird von Kolmer und Howard (32) und anderen Autoren ausdrücklich bestätigt.

Kolmer (33) findet die Verklumpung der Thrombozyten nach 24 Stunden schon weit fortgeschritten; nach 48 Stunden sind die Thrombozyten nur noch spärlich nachzuweisen, bis man schließlich nach 5 Tagen lediglich gefärbte Chromatinmassen sieht.

Im Zusammenhang mit der indirekten Bluttransfusion sieht Kiguchi (25) im Citratblut schon bei der Entnahme 4,9 % der Thrombozyten zerfallen; nach 3 Stunden sind 31,7 %, nach 24 Stunden 59,8 % zerstört.

I. Strathausen (50) verzeichnet bei 10 gesunden Menschen im Citratblut (3,8 %iges Natriumcitrat) nach 3 Stunden einen Durchschnittsabfall von 21,3 %, nach 24 Stunden von 74,1 %. Die Zählung ist durch Thrombozytenreste sehr erschwert.

Die Thrombozyten gehen im Heparinblut besonders rasch zugrunde. Drew, Edsall und Scudder (8) sehen die Thrombozyten gleich zu Beginn sehr stark abfallen; dann aber halten sich diese ca. 15 Tage auf 30 000, bevor sie gänzlich verschwinden.

Knoll (30) beobachtet dagegen bei seiner ersten Untersuchung am zweiten Tage nicht einmal mehr Reste oder Klumpen von Thrombozyten. Nach Arbeiten von Dankward (5) gehen die Thrombozyten in Thrombocid, Thrombovetren, Heparin und Neodym ebenfalls rascher zugrunde als im Citratblut. Paraffinierte Gläser und Temperatursenkung lassen die Thrombozyten weniger schnell zerfallen.

Neben chemischen Zusätzen empfahl man schon 1821 die Defibrinierung, um das Blut ungerinnbar zu machen. Dies fand weite Verbreitung und wird noch in jüngster Zeit von manchen Autoren durchgeführt. Filatow (9), der in paraffinierten Gläsern das Blut mit einem am Ende stark gewundenen Glasstab zur Defibrinierung bringt, sieht die Anzahl der Blutzellen nicht wesentlich von der Regel abweichen, wobei allerdings eine nähere Angabe unterbleibt.

Schürch - Willenegger - Knoll (46) berichtet nur von der starken Toxizität des defibrinierten Blutes, die besonders zu Beginn sehr groß ist. Man führt die toxische Wirkung auf den starken Thrombozytenzerfall im defibrinierten Blut zurück.

Bisher wurde in der Literatur noch nichts über die Sofortwirkung der Antikoagulantien auf das weiße Blutbild und die Thrombozyten ange-

geben. In diesem Zusammenhang sei auf die Arbeit von K. Schilling (44) hingewiesen, der erst jüngst die Sofortwirkung auf das rote Blutbild prüfte. Einige Autoren berichten nur recht frühzeitige morphologische Einflüsse auf das weiße Blutbild.

Motz (38) bemerkt mit 20 %igem Natriumcitrat (p_H = 7,6) nach einer Stunde einen Leukozytenabfall von 8,5 %, nach 2 Stunden von 9,1 %, nach 4 Stunden von 14,7 % und nach 6 Stunden von 22 %. Hierbei sind es vor allem die Neutrophilen, die dem Zerfall anheim fallen.

Schulten (47) spricht beim Citratblut ebenfalls von einer starken Veränderung des weißen Blutbildes. Schon nach wenigen Minuten sinken im Differentialblutbild die Neutrophilen von 61 % auf 49 % und nach 6 Stunden sogar auf 13 %. Dabei besteht eine relative Lymphozytose. Die Lymphozyten steigen von 35 % im Nativblut auf 57 % schon nach wenigen Minuten an; nach 6 Stunden sind es sogar 86 %. Über Konzentration und Mischungsverhältnis der Natrium-Citratlösung werden weitere Angaben nicht gemacht. Eine absolute Leukozytenzählung wird auch nicht erwähnt.

Nach Arbeiten von Gandorfer (13) verändern sich im Citratblut die Leukozyten derart, daß schon sofort nach der Mischung das Differentialblutbild nicht mehr verwertbar ist. Auch die Gesamtzahl der Leukozyten vermindert sich um 500 bis 1 000 Zellen.

Man sieht bei aller Verschiedenheit der Ergebnisse eine einheitliche Zerfallstendenz der Leukozyten wie Thrombozyten in den verschiedenen konservierenden Lösungen. Die unterschiedlichen Resultate der einzelnen Autoren hängen wohl mit den verschiedenen Versuchsbedingungen, Konzentrationen und Mischungsverhältnissen der Substanzen, Temperaturen, Bestimmungszeiten etc. zusammen, worauf leider in vielen Arbeiten nicht weiter Bezug genommen wird. Bei alledem aber ist immer wieder eine besondere Empfindlichkeit der neutrophilen Blutzellen ersichtlich, während sich die eosinophilen Granulozyten nach den Angaben der meisten Autoren sehr gut halten. So berichten Heinze und Wolff (19), Fischer und Jeanneret (11), Drew, Edsall und Scudder (8), Parrisius und Schlopsnies (42), Heilmeyer und v. Mutius (17), Hagemann (15), Mauterer (37), Koeffler (28) u. a. von einer bemerkenswerten Widerstandsfähigkeit der Eosinophilen in den verschiedenen konservierenden Lösungen. Müller (39) erklärt sich dies mit dem Mangel an proteolytischen Fermenten in den eosinophilen Granula. Schürch - Willenegger - Knoll (46) sowie Heppner (20) finden hin-

gegen schon bald keine Eosinophilen mehr. Dies darf man wohl den Veränderungen der Granula zuschreiben, worauf später noch näher eingegangen wird.

Am längsten halten sich einheitlich bei allen Autoren -- Tzank und Dreyfuss (51), Koeffler (28), Benhamou (3), Parrisius und Schlopsnies (42), Mauterer (37), Heinze und Wolff (19), Heilmeyer und v. Mutius (17) -- die Lymphozyten, besonders die kleinen. Bei den Monozyten ist man geteilter Meinung. Dies mag mit der geringen Anzahl und den teilweise schon frühzeitigen Veränderungen der Monozyten zusammenhängen.

Nach diesem kurzen Ausblick auf Angaben in der Literatur, die den Einfluß verschiedener Antikoagulantien auf die Anzahl der weißen Blutzellen und der Thrombozyten beschreiben, sei im Folgenden auf die Abbauformen dieser Zellen näher eingegangen.

Schon 1927 untersuchten Parrisius und Schlopsnies (42) die einzelnen Abbauphasen im normalen und pathologischen Blut. Sie verwenden hierzu Hiruidin-, Natrium-Citrat- und defibriniertes Blut. Ein nennenswerter Unterschied zwischen den einzelnen Blutproben wird im Zellabbau nicht festgestellt. Am anfälligsten erweisen sich hier die Neutrophilen. Zunächst zeigt das Protoplasma Vakuolenbildung, die später auch auf den Kern übergreift; dies wird schon nach 12 Stunden gesehen. Ob es sich hierbei um die erste Messung handelt, ist unbekannt. Nach 70 Stunden sind nurmehr Leukozytentrümmer zu finden. Die Monozyten verhalten sich ähnlich, während die Eosinophilen nach 80 Stunden noch ohne Degenerationszeichen sind; in späteren Ausstrichen sind die Eosinophilen indessen gänzlich verschwunden.

Die Lymphozyten halten sich am besten. Erst 50 - 60 Stunden nach der Blutentnahme bemerkt man die ersten Zerfallserscheinungen am Kern, der seine Struktur verliert und ein homogenes, glasiges Aussehen bekommt. Teilweise beobachtet man stark pyknotische, hyperchrome Kernschollen, worauf die Zertrümmerung des Kernes unter Ausstoßung einzelner Teile erfolgt. Nach 170 Stunden werden aber noch völlig intakte, in Kern und Plasma noch tadellos erhaltene Lymphozyten gefunden.

Die Untersuchung am Leukämikerblut (Myeloblasten-, Lymphoblasten- und myeloische Leukämie) weist ähnliche Zerfallsformen auf. Die Myelozyten zeigen zum Teil Vakuolenbildung, zum größeren Teil aber Vergröberung der Chromatinstruktur, Schollenbildung und Pyknose. Die Myeloblasten lassen ausschließlich Pyknose erkennen und haben bei den

Zerfallsvorgängen die größte Resistenz. Im ganzen fällt auf, daß die Zellen anscheinend im geraden Verhältnis zu ihrer Reife an Resistenz einbüßen, so daß die ausgereiften Neutrophilen die geringste Resistenz besitzen. Die Lymphoblastenleukämie zeigt die Lymphozyten und Lymphoblasten sehr lange unverändert. Die Nekrobiose macht sich durch ausgedehnte Pyknose, Karyorhexis und Karyolyse bemerkbar. Sie unterscheiden sich darin nicht von den unreifen Formen der myeloischen Reihe.

Allen im Abbau befindlichen Zellen ist gemeinsam: Schollen- und Tropfenbildung des Kernes, die über die Verdichtung des Chromatins zu diesem Endstadium führt. Die Neutrophilen und ein Teil der Myeloblasten sind vakuolisch degeneriert. Die Lymphozyten und teilweise auch die Myelozyten und Myeloblasten degenerieren hauptsächlich am Kern.

P a r r i s i u s und S c h l o p s n i e s (42) bleiben indessen nicht bei diesen Tatsachen des Zellabbaues stehen, sondern suchen auch nach stichhaltigen Gründen, weshalb es gerade im weißen Blutbild zu diesen auffälligen und allgemeinen Veränderungen kommt. Man sieht zunächst eine weitgehende Ähnlichkeit zwischen den Alterungsveränderungen der weißen und den Reifungsvorgängen der roten Blutzellen (Reticulozyten) und schließt zunächst daraus, daß es sich bei den beobachteten Prozessen nicht um spezifische Eigenschaften der myeloischen bzw. lymphatischen Zellen handelt, sondern daß man es hier mit einer allgemeinen physikalisch-chemischen Grundeigenschaft zu tun hat, die die Leukozyten mit den Erythrozyten und vielleicht mit allen Zellen und Zellkernen gemeinsam haben.

Tatsächlich werden dieselben Degenerationserscheinungen in Milz und Knochenmark, bzw. dort gefunden, wo die Leukozyten strömendes Blut verlassen haben, wie in Exsudat, Eiter (nach Z a d e c k (55)) oder experimentellem Citratblut. Die gleichen vakuolischen Degenerationen werden in der Pathologie als Absterbevorgang bei den Krebszellen beschrieben.

Den Grund für das allgemeine Absterben der Zellen suchen die Verfasser in den Zellen selbst. Die Neutrophilen gehen nach ihrer Ansicht auf Grund ihres besonders großen proteolytischen Fermentgehaltes vor den Lymphozyten zugrunde. Es liegt hier also eine Art von Selbstverdauung vor. Es ist naheliegend, die Fermentwirkung mit den Granula in Zusammenhang zu bringen, da Zellen mit echter neutrophiler Granulierung besonders schnell zerfallen. Dies wird auch von J a g i c (24) ausgesprochen.

Weshalb die unreifen Zellen zunächst vom Zerfall verschont bleiben, läßt sich nur schwer erklären. Bei plötzlichen Zellaufschwemmungen wäh-

rend akuter Myelosen beobachten die Verfasser, daß lange nicht alle bei der Färbung als myeloisch imponierenden Zellen eine positive Oxydasereaktion abgeben. Man glaubt daraus den Schluß ziehen zu können, daß diese Zellen noch keine aktive Oxydase besitzen; dieselbe Möglichkeit zieht man auch für die proteolytischen Fermente in Betracht.

Zehn Jahre später stellen T z a n k und D r e y f u s s (51) ähnliche Beobachtungen am weißen Blutbild und den Thrombozyten im Heparinblut und in Moskauer Lösung an. Die Segmentkernigen werden kleiner das Protoplasma acidophil, der Kern schrumpft und verdichtet sich zu oval-nierenförmigen Massen; dabei ähnelt der Kern dem eines Metamyelozyten. Die zweikernigen Zellen verschwinden zu Gunsten der einkernigen. Die Segmentkernigen verblassen: dabei sind im Zytoplasma häufig acidophile Granula zu finden. Meist verschwindet aber jegliche Granulierung. Die Eosinophilen halten sich besser als die Neutrophilen. Die eosinophilen Granula indessen haben die Tendenz in basophile überzugehen; dies ist nach 48 Stunden abgeschlossen. Die Monozyten ähneln den Myeloblasten nach N a e g e l i : ihr Kern ist nierenförmig gelappt, am Rande verschwommen und enthält nach 24 Stunden 4 - 5 scharf umrandete Nukleolen. Das Zytoplasma weist kleine Azurgranula auf, die aber bald verschwinden. Hierbei kann das Plasma auch vakuolig degeneriert sein.

Übereinstimmend mit anderen Autoren halten sich die Lymphozyten besonders gut. Nach 50 Tagen sind noch 2 % vorhanden; davon ist die Hälfte noch intakt. Die Verfasser teilen die Lymphozyten in kleine, mittlere und große Lymphozyten ein. Die kleinen Lymphozyten haben Erythrozytengröße und einen schmalen Zytoplasmasaum. Bei diesen beobachtet man Kernpyknose und Verschwinden des Zytoplasmas. Im normalen Blut sind 5 % dieser kleinen Lymphozyten vorhanden; nach 6 Tagen Konservierung findet man 6 %, obschon ein Teil von ihnen stark degeneriert ist. Dies erklärt man sich mit einer im Laufe der Konservierung stattfindenden Umwandlung bzw. Schrumpfung der großen und mittleren Lymphozyten zu kleinen Lymphozyten.

Von den mittleren Lymphozyten, normal sind 13 % im Blut enthalten, degeneriert ein Teil ohne jegliche Modifikation; der Kern ist lediglich randständig. Der größere Teil schrumpft und wird pyknotisch; das Zytoplasma zieht sich zurück und wird mehr und mehr basophil. Vom 3. Tag an ist eine augenscheinliche Verkleinerung der Lymphozyten festzustellen. Nach 7 Tagen existiert nur noch 1 % der mittleren Lymphozyten.

Die großen Lymphozyten - normal 7 % - sind am anfälligsten. Nach 24 Stunden werden keine intakten mehr gefunden: ein Teil degeneriert, der andere Teil geht über die mittleren in die kleinen Lymphozyten über.

Wieder verging einige Zeit, bis K o e f f l e r (28) 1950 das Abbauproblem systematisch in 200 Citratblutproben untersuchte. Dabei erstreckten sich seine Beobachtungen ebenfalls auf normales wie auch pathologisches Blut. Ein Teil der Blutproben (50 blutgesunde Menschen) wird alle zwei Stunden kontrolliert. Nach zwei Stunden stellte er hierbei schon 1 - 2 % ein- bis fünfkernige Abbauformen fest. Dieses Verhältnis bleibt ca. 24 Tage bestehen. Nach 24 - 30 Tagen ändert sich das Bild dann aber schlagartig: fast 95 % aller Neutrophilen zeigen vielgestaltige Veränderungen, mit Ausnahme der Stabförmigen und Jugendlichen. Dabei gleicht keine Zelle der anderen. Durch den mechanischen Insult des Ausstreichens sind die strukturell aufgelösten Kerne oft grotesk verändert (schlieren-, kleeblattförmig etc.), was auf die völlige Verflüssigung des Kernes hinweist. K o e f f l e r (28) beobachtet Kernkörperchen, die sich im Zuge der Verflüssigung abgesprengt haben dürften. H e i l m e y e r (17) setzt dies in Parallele zu den Howell-Jolly-Körperchen der Erythrozyten.

Die Eosinophilen und Basophilen verändern sich wie die Neutrophilen. Der Verfasser kann ihre Herkunft immer noch an der spezifischen Granulation erkennen. Die Lymphozyten und Monozyten zeigen außer fortschreitender Pyknose und Strukturlosigkeit des Kernes keine wesentlichen Abbauerscheinungen.

Nach 40 - 50 Stunden findet er noch einige intakte Lymphozyten, sonst aber nur noch Zellschatten lymphozytärer Herkunft, die den "Gumprecht'schen Kernschatten" ähneln. Die anderen Lymphozyten haben sich völlig aufgelöst.

Trotz der Mannigfaltigkeit der Abbauformen glaubt K o e f f l e r (28) folgende Reihe im Abbau festlegen zu können: Der Kern der Neutrophilen verliert seine typische Segmentierung und beginnt sich zu verflüssigen; die Kernsegmente nehmen Tropfenform an, wobei sich die verbindenden schmalen Segmentbrücken bald gänzlich auflösen. Die abgerundeten Kernsegmente geben dabei die letzten Reste ihrer Struktur auf und werden völlig pyknotisch; man findet 1 - 20 und mehr Kernsegmente in einer Zelle.

Das Protoplasma ist völlig uncharakteristisch; es ist manchmal basophil, meist aber wasserklar und löst sich schließlich auf, wobei die Zellgrenzen verloren gehen. Die Zelle verliert dabei jeglichen Zusammenhalt, so daß die Kernstückchen auseinanderschwimmen. Schließlich

ist das Protoplasma nur als Schatten sichtbar. Im Endstadium findet sich ein Häufchen von Kernen, die von einer oder auch von mehreren Zellen stammen können. Eine Erhöhung der Temperatur, z. B. auf 37° C, läßt bei diesen Versuchen die Abbauvorgänge bedeutend frühzeitiger und schneller vor sich gehen.

Die Untersuchungen von Perniziosablut (reichlich alte Zellen) und myoloischem Leukämikerblut (meist junge Zellen) ergeben dieselben Abbauverhältnisse wie im normalen Blut, nur mit dem Unterschied, daß die Abbauvorgänge im Perniziosablut zeitlich viel früher liegen, die im Leukämikerblut viel später (Beginn nach 25 Stunden) als im normalen Blut einsetzen. Entsprechend liegt auch das Ende des Abbaus dieser Blutproben. So ist im Perniziosablut nach 20 - 24 Stunden außer einigen Lymphozyten nichts mehr an Leukozyten zu finden.

M a u t e r e r (37) kann die Beobachtungen K o e f f l e r s im defibrinierten Blut bestätigen. Seine Abbauveränderungen decken sich weitgehend mit denen K o e f f l e r s (28); dies jedoch mit einem zeitlichen Unterschied. Bei Koeffler ist nach 56 Stunden im normalen Blut der Abbau abgeschlossen, während M a u t e r e r die Leukozyten im defibrinierten Blut durchschnittlich erst nach 78 Stunden völlig abgebaut sieht. Dafür setzt hier der Zellabbau mit 12 Stunden nach der Blutentnahme auch etwas später ein als bei K o e f f l e r . Auch die Untersuchungsergebnisse mit dem defibrinierten pathologischen Blut stimmen im großen und ganzen mit den entsprechenden K o e f f l e r ' s überein.

M a u t e r e r (37) erkennt außerdem im Leukozytenabbau ähnlich wie bei der Blutbildung ein rhythmisches Geschehen. Dies tritt aber erst bei dem myeloischen Leukämikerblut durch das massenhafte Vorhandensein jugendlicher Zellen deutlich zutage, während es bei den normalen Kontrollfällen nur in wesentlich abgeschwächter Form zum Ausdruck kommt.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die Untersuchung von H e i l m e y e r und v. M u t i u s (17) hingewiesen, die im defibrinierten Blut nach 24 Stunden bei einmaliger Kontrolle die gleichen morphologischen Abbauerscheinungen ermittelten.

Die Beobachtungen von K n o l l (29) und B e n h a m o u und M e r c i e r (3) stimmen hinsichtlich der Abbauvorgänge der Leukozyten mit den oben beschriebenen weitgehend überein.

Auch im peripheren Blut kann man unter besonderen Umständen ähnliche Abbauformen weißer Blutzellen antreffen. U n d r i t z (52)

ist es, der zum ersten Mal die Abbauvorgänge im peripheren Blut studierte. Schon früher war man hin und wieder auf eigenartige Zellformen unbekannter Art und Genese gestoßen und hatte sie für Artefacte gehalten. Als solche benennt O s g o o d (41) zwei solcher Abbauzellen schon 20 Jahre zuvor in seinem Atlas. Auch der haematologische Kongreß in München 1937 weiß noch keine Deutung für Zellen dieser Art, als U n d r i t z (52) sie dort vorführt. In den folgenden Jahren geht U n d r i t z zur systematischen Untersuchung von Abbauzellen im tierischen wie auch menschlichen Organismus über.

Drei Haupteigenschaften hebt er bei diesen Abbauformen hervor:
1.) Reduktion der Zellgröße gegenüber den noch intakten Zellen;
2.) Basophilie des Plasmas, die von der Peripherie ausgeht;
3.) Verflüssigung des Kernes mit völliger Strukturlosigkeit.

Die dunkel gefärbten Kernsegmente nehmen Tropfenform an, oval oder zugespitzt,und sind meist nicht mehr wie bei den normalen segmentkernigen Granulozyten miteinander verbunden. Oft ist die Herkunft der Zellen noch erkennbar, in den meisten Fällen jedoch nicht mehr. Diese Merkmale beobachtet U n d r i t z beim menschlichen und tierischen, beim gesunden wie auch kranken Organismus, so daß es sich bei diesen Formen nicht um pathologische, sondern um physiologische Abbauformen handelt. Für den Abbau spricht auch die große Ähnlichkeit mit den toten Zellen in Exsudaten. Das nur vereinzelte Auftreten von Abbauformen erklärt sich U n d r i t z mit einer zufälligen Loslösung dieser Zellen von den abbauenden Organen in die Peripherie des Kreislaufes. Als auslösendes Moment für die physiologischen, pathologischen und experimentellen Abbauvorgänge nimmt er eine Fermentautolyse an. Der pathologische und physiologische Abbau geht aber schon wegen der höheren Körpertemperatur schneller vor sich als der experimentelle (Konservenblut).

Unabhängig von U n d r i t z , dessen Veröffentlichung in den Kriegsjahren keine weitere Beachtung gefunden hatte, erkennen H e i l m e y e r und v. M u t i u s (17) 1947 nach einem Aderlaß ähnliche Abbauformen. Außer den schon oben angeführten Merkmalen beschreiben sie eine Verklumpung und Vergröberung der Granula, wobei das Protoplasma oft nur noch in Form einer Fahne am Kerne hängt. Manche Zellen weisen große Ähnlichkeit mit Normoblasten auf, was auch von L ü b b e r s (34) und K o e f f l e r (28) bestätigt wird. Die Eosinophilen sind auffallend rund segmentiert (2 - 3 Segmente). Die Granula sind dabei manchmal stark verringert, so daß der blaue Plasmagrundton klar hervortritt. Die Monozyten haben strukturlose, pyknotische Kerne, während die Lymphozyten bis auf vereinzelte Pyknose meist unverändert

sind.

In der Folgezeit werden diese Abbauformen wiederholt bei den verschiedenen Einflüssen auf den menschlichen Organismus entdeckt. L ü b b e r s (34) findet sie nach zentral nervöser Reizung im peripheren Blut, desgleichen bei Endocarditis- und Pollenallergiefällen (je 10 Fälle (35)). Leukozytäre Abbauformen ermittelt K o c h (27) im Blut von Patienten, die mit Lost, Thiourazil und Thyroxin behandelt oder besonderen Belastungen wie Operation, Aderlaß etc. ausgesetzt waren. H e c k n e r (16) beschreibt ähnliche Formen bei akuten Enteritis- und Enterocholitisfällen. Nach Milzbestrahlung bei gynäkologischen Blutungen macht W a g n e r (53) dieselben Beobachtungen.

Der Abbau der Leukozyten wird auch durch p_H- und Osmoseänderungen herbeigeführt. Über die Auswirkungen der Änderungen von p_H und Osmose auf die Leukozyten berichteten schon 1930 S c h a d e und M e y e r (43). Bei Senkung des normalen osmotischen Druckes von $\triangle$ = 0,56 über $\triangle$ = 0,5 auf $\triangle$ = 0,4 beobachteten die Verfasser Grösserwerden der Protoplasmafortsätze und eine auflockernde Wirkung im ganzen Zelleib. Bei $\triangle$ = 0,28 ist die Hälfte der Leukozyten bereits abgestorben. Die Zellkonturen sind dem Zerfließen nahe; Bei $\triangle$ = 0,14 sind alle Zellen völlig kreisrund und abgestorben.

Osmotische Hypertonie, wie $\triangle$ = 0,64, läßt die Zellen schrumpfen und die Konturen schärfer werden; dabei werden die Ausläufer kleiner. Bei $\triangle$ = 0,91 findet man nur noch kleinste Zellformen ohne jegliche Ausläufer.

Ähnliche Wirkungen auf die weißen Blutzellen hat auch die p_H-Verschiebung. Senkt man das p_H von normal 7,3 auf 6,5, so nehmen die großen langgestreckten Leukozytenformen zu. Bei p_H = 6,1 werden die Zellen rund, bei p_H = 5,5 sind alle Zellen rund; die Protoplasmakörnelung ist grob, die Zellkonturen dabei scharf und starr.

Die Leukozyten nehmen bei p_H-Erhöhung auf 7,6 große rundliche Formen an. Bei p_H = 8 ist das Protoplasma glasig, wobei die Körnelung verschwindet.

Mit Zunahme der Acidität werden also die Zellen kleiner, mit zunehmender Basizität dagegen größer.

Noch eingehender beschäftigt sich H a g e m a n n (15) mit dem Einfluß von p_H-Änderungen auf die Morphologie von Kern und Plasma der Leukozyten. Er läßt seine Blutproben bei 40° C durch Zusätze von primären und sekundären Phosphatpuffern den p_H-Bereich von 8 - 5 durch-

laufen. Viertelstündlich werden Ausstriche angefertigt. Bei p_H = 8 zeigen Kern und Protoplasma der Neutrophilen schon nach einer Viertelstunde starke Vakuolenbildung unter gleichzeitiger diffuser Verflüssigung. Bei p_H = 7 ist die Kernform vieler Zellen noch deutlich abgrenzbar, wobei die Kernschollen immer mehr zerfließen. Das Protoplasma ist z. T. stark aufgerissen. Eine Schrumpfung des ganzen Blutbildes liegt bei p_H = 6 vor. Die Erythrozyten sind stark braun-rot gefärbt. Die Konturen der weißen Blutzellen sind schärfer, wenn auch die Kerne der Granulozyten teilweise zerflossen sind. Das Protoplasma ist nicht überall sicher erkennbar. Bei p_H = 5 ist das Plasma häufig deutlich stark acidophil gefärbt, wobei die Granula verschwinden. Nach 24 Stunden sind die Granulozyten von den Lymphozyten wegen der starken Schrumpfung und Kernpyknose nur schwer differenzierbar.

Die Lymphozyten zeigen sich auch hier wesentlich stabiler. Bei p_H = 8 findet man hier und da pseudopodenartige Gebilde. Nach 24 Stunden ist der Großteil nur noch andeutungsweise erhalten. Im p_H-Bereich von 7 bis 5 ändern sich die Lymphozyten nur geringfügig. Es kommt wohl durch die Säureeinwirkung zu einer stärkeren Schrumpfung der Zellen. Vielfach zeigen die Lymphozyten Quellung des Chromatingerüstes mit hyperchromer Homogenisierung des gesamten Kernes, so daß keinerlei Struktur mehr erkennbar ist.

Die Eosinophilen halten sich besser als die anderen Granulozyten. Die Monozyten verhalten sich ähnlich wie die Leukozyten und zeigen besonders im alkalischen Bereich vermehrt feinste Vakuolenbildung. Wegen ihrer geringen Anzahl ist aber eine sichere Beurteilung und zeitliche Verfolgung nicht möglich.

Der Abbau beginnt meist am Plasma, um dann auf den Kern überzugreifen. Nur bei p_H = 8 werden Plasma und Kern gleichzeitig abgebaut. p_H = 6 weist nur selten Vakuolenbildung auf. Die Granula halten sich bei jedem p_H am besten.

Die gleichen Untersuchungen am Leukämikerblut ergeben in allen p_H-Bereichen einen viel langsameren Zellabbau als es beim normalen Blut der Fall ist.

Der Autor erklärt sich dies mit der großen Widerstandsfähigkeit jugendlicher Zellen. Eine andere Deutung ist die, daß die schon vorhandenen autolytischen Fermente in den unreifen Zellen noch nicht aktiviert werden.

Über die Abbauformen der Thrombozyten wird im Schrifttum nur wenig berichtet. Nach T z a n k und D r e y f u s s (51) sind die Abbauverhältnisse der Thrombozyten denen der Leukozyten sehr ähnlich.

Es kommt zu einer Verkleinerung des Umfanges, Pyknose des Granulomers und endlich zum Platzen der Thrombozyten. Diese Vorgänge beobachtet man erst 6 Stunden nach der Entnahme.

S o n d e r (49) erkennt bei den Thrombozyten schon kurze Zeit nach der Blutentnahme charakteristische Evolutionsformen. Im Dunkelfeld sieht er die normal kreisrunden Scheibchen elliptische Formen annehmen, die schließlich immer länger werdenden Pseudopodien ausstrecken. Dabei nehmen die Thrombozyten die verschiedenen Formen an. Schließlich kommt es zum Zerfall, wobei zum Teil nur noch Granula und Protoplasmaringe übrigbleiben. Die Thrombozyten-Haufen sind nichts weiter als an den Pseudopodien verfilzte Thrombozyten. Der Verfasser empfiehlt für die Thrombozyten Na-Citrat als konservierendes Mittel, da in diesem die Thrombozyten sich vorwiegend in Ruheform verhalten, d. h. ohne Pseudopodien sind, so daß bei der Transfusion die Thrombosegefahr herabgemindert wird.

Es ist nach H i t t m a i r (21) bekannt, daß die Thrombozyten gegen jeglichen äußeren Einfluß sehr empfindlich sind, so daß schon geringfügige Änderungen des Säuregrades, der aktuellen Reaktion, des Eiweißgehaltes etc. der umgebenden Flüssigkeit, also Einflüsse, welche noch keinerlei morphologische Veränderungen des übrigen Blutbildes erkennen lassen, bereits genügen, um die Thrombozyten zum Zerfall zu bringen. Dabei geht der Zerfall explosionsartig vor sich, wie die Thrombozyten auch explosionsartig entstanden sein mögen.

Durch Änderung des normalen osmotischen Druckes sind die Thrombozyten,wie G r a m und P e r L o u i s (14) zu berichten wissen, sehr leicht zum Zerfall bzw. zur Verklumpung zu bringen. Die Resistenz der Thrombozyten ist dabei nach S t r a t h a u s e n (50) bei den Riesen- und länglichen Plättchen herabgesetzt, die der Mikroplättchen dagegen erhöht.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die Sofortwirkung verschiedener Antikoagulantien auf das weiße Blutbild und die Thrombozyten in vitro zu untersuchen. Dabei wird nicht nur der zahlenmässige Abfall der Zellen, sondern auch die morphologischen Erscheinungen des Zellabbaus im Differentialblutbild ermittelt.

M e t h o d e

Es muß vorausgeschickt werden, daß alle Untersuchungen zu zweit durchgeführt wurden, um ein exakteres und schnelleres Arbeiten zu gewährleisten. Die verschiedenen Arbeitsvorgänge wie auch insbesondere die Zählung wurden immer jeweils von ein und demselben durchgeführt,

um Unrichtigkeiten durch persönliche Fehler auszuschließen.

Wir verwendeten 4 Antikoagulantien:

1.) 3,8 %iger Na-Citrat (blutisoton p_H = 7,9)
Mischungsverhältnis: 1 cm^3 auf 4 cm^3 venöses Blut.

2.) 1,38 %iges K-Oxalat (p_H = 8,3)
Mischungsverhältnis: 0,5 cm^3 auf 4,5 cm^3 venöses Blut.

3.) ACD-Stabilisator "HMW" (Heilmittelwerke Wien) p_H = 4,9;
Zusammensetzung: 3,08 g Na-Citrat, 1,12 g Acid. Citr.,
3,43 g Dextroseanhydric., Aqua bidest. ad 140 cm^3.
Mischungsverhältnis: 1,7 cm^3 auf 3,3 cm^3 venöses Blut.

4.) Heparin in Form von "Heparin Novo" der Chemomedica Wien.
Dabei wurde die 5 cm^3 Rekordspritze nur mit Heparin durchgespült, so daß nur Wandung und Ansatzstück der Spritze benetzt waren (p_H = 6 - 7,5).

Die Antikoagulantien wurden in den oben angegebenen Mengen in völlig trockenen 5 cm^3 Rekordspritzen aufgezogen und jeweils mit dem Blut von 20 blutgesunden, nüchternen Versuchspersonen (20 - 45 Jahre alt) aus der kurz gestauten Cubitalvene gemischt. Außerdem defibrinierten wir in jedem Fall eine 5. native Blutprobe mit Glasperlen in einem Erlenmeyer-Kolben.

Zuvor bestimmten wir im Blut aus demselben Arm die normalen Leukozyten- und Thrombozytenwerte und fertigten dabei auch ein Differentialblutbild an.

Sogleich nach der Entnahme und Mischung in der Spritze durch vorsichtiges Schwenken wurden die Blutproben in geeichte Leukozytenmischpipetten aufgezogen und Differentialblutbilder angefertigt, was durchschnittlich 10 - 15 Minuten nach der Blutentnahme geschehen war. Die Blutproben der Versuchspersonen werden einzeln untersucht.

Die Leukozyten zählten wir nach der Türk'schen Methode in der Bürkerkammer, wobei die ganze Kammer (9 mm^2) ausgezählt wurde. Die Thrombozyten bestimmten wir nach der erst kürzlich von L ü d i n (36) angegebenen direkten Zählmethode im Phasenkontrastmikroskop. Dabei verwendet man eine Verdünnungsflüssigkeit, die die Erythrozyten haemolysiert und die Thrombozyten als runde, scharf konturierte, nicht agglutinierte Gebilde erscheinen läßt. Die Verdünnungsflüssigkeit besteht aus:

Cocainchlorhydrat	3,0
Natrium chloratum	0,2
Agua dest.	ad 100

In der Bürkerkammer wurden 8 Thomas'sche Vierergruppen, wie sie V. Schilling (45) beschreibt, ausgezählt.

Wir fertigten immer zwei Blutausstriche nach der von Hittmair (22) bevorzugten Deckglasmethode an. Hierdurch soll eine gleichmäßigere Zellverteilung erzielt werden. Die Färbung erfolgte nach der Methode von Pappenheim. Wir zählten jeweils 200 Zellen aus.

Dann stellten wir die 5 Blutproben in den Kühlschrank bei 4° C, um die Veränderungen nach 10 Stunden abermals zu ermitteln.

Die bei der Mischung erfolgte Blutverdünnung wurde rechnerisch berücksichtigt.

Ergebnisse

Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, sinken schon 10 bis 15 Minuten nach der Blutentnahme die Leukozyten in den einzelnen Blutproben verschieden stark ab. Am günstigsten liegen dabei die Leukozytenwerte im Oxalat- und Heparinblut, wo die Gesamt-Leukozyten mit ca. 10 % Abfall, verglichen mit den übrigen Antikoagulantien, sich relativ gut zu halten vermögen. Das Na-Citrat läßt die Leukozyten um 21,4 % zurückgehen, während in den Stabilisator- und defibrinierten Blutproben schon ca. 40 % der Leukozyten zerstört sind (s.Fig.1 - 5)

Tabelle 1

Mittelwerte des absoluten und prozentualen Zellabfalls in den verschiedenen Antikoagulantien um 8[15]

	Gesamt-L.	Abfall in %	Neutroph.	in % der L.	Lymphozyten	in % der L.	Eo. + Baso.	in % der L.	Monozyten	in % der L.
Ausgangswert	6366		3352	55,4	2308	36,2	211	3,3	323	5,0
Citr.	5002	21,4	2812	56,3	1543	30,8	122	2,5	250	4,9
Oxal.	5718	10,2	3072	53,7	1763	30,8	155	2,7	210	3,7
Stab.	3849	39,5	2215	57,6	1207	31,3	138	3,6	174	4,5
Hep.	5753	9,6	2915	50,7	2041	35,5	125	2,2	125	2,2
Def.	3685	42,1	1775	48,1	1195	32,5	57	1,6	246	6,7

Tabelle 2

Zellabfall um 18 Uhr

	Gesamt-L.	Abfall in %	Neutroph.	in % der L.	Lymphozyten	in % der L.	Eo. + Baso.	in % der L.	Monozyten	in % der L.
Ausgangs-wert	6366		3352	55,4	2308	36,2	211	3,3	323	5,0
Citr.	5003	21,4	2670	53,4	1733	34,6	150	3,0	82	1,6
Oxal.	5400	15,2	2986	55,3	1669	30,9	131	2,4	73	1,4
Stab.	3653	42,6	2062	56,5	1047	28,7	140	3,8	139	3,8
Hep.	5617	11,8	2985	53,2	1892	33,7	151	2,6	102	1,8
Def.	3076	51,7	1413	45,9	1116	36,3	110	3,6	52	1,7

Anmerkung zu Tab. 1 u. 2:
In diesen Zahlenangaben sind die Abbauzellen mit einbegriffen. Die X-Formen wurden im Differentialblutbild nicht mitgezählt; sie sind wohl in den Gesamtleukozyten-Werten enthalten.

Im Differentialblutbild sieht man die einzelnen Zellarten ziemlich gleichmäßig am Abfall beteiligt. Sowohl die Granulozyten wie die Lymphozyten und Monozyten sind von der Auflösung betroffen. Zwar hat man manchmal den Eindruck, daß die Neutrophilen und Monozyten sich ein wenig stabiler verhalten als die Lymphozyten, Eosinophilen und Basophilen. Die hierbei auftretenden geringen zahlenmäßigen Unterschiede lassen jedoch keine sicheren Schlüsse zu.

Am Abend, also nach 10 Stunden, ist der zahlenmäßige Abfall (Tab. 2) der Gesamt-Leukozyten aber durchweg unbedeutend. Während Citrat- und Heparinblut ihre morgendliche Zellzahl praktisch bewahrt haben, gehen die Leukozyten in den übrigen Antikoagulantien auch nur geringfügig zurück. Im defibrinierten Blut sinken die Leukozyten zwar um weitere 10 % ab, doch steht dies in keinem Verhältnis zum anfänglichen Absinken am Morgen. Die Segmentkernigen und Lymphozyten sind im Einzelfalle verschieden beteiligt. Die Unterschiede bewegen sich indessen in Größenordnungen, die keine Schlüsse zulassen. Der Abfall scheint auf beide Hauptzellformen ziemlich gleichmäßig verteilt zu sein.

Der Zellrückgang wurde auch auf seine Signifikanz geprüft, und zwar bedienten wir uns zur Berechnung der Streubreite der Formel von

Gebelein und Heite (13):

$$G^2 = \frac{1}{m} \cdot m_i (X_i - X_o)^2 - (\alpha - X_o)^2$$

G = Streubreite
m = Anzahl der Glieder
X_i = Einzelglied
X_o = Hilfswert
α = Mittelwert

Dabei ergibt sich für die Leukozyten eine Streubreite von 1136; womit der signifikante Abfall der Leukozyten in allen Blutproben schon bei der Sofortreaktion erwiesen ist.

Außer der vollständigen Auflösung der Leukozyten konnten im Differentialblutbild die verschiedenen Formen des Abbaues ermittelt werden. Dabei ist das Aussehen der Zellen recht mannigfach. Ein Gutteil kann überhaupt nicht mehr identifiziert werden, weshalb wir diese unter dem Begriff der X-Formen zusammenfassen. (Siehe Fig. 7 - 12, Tab. 3). Durchschnittlich ist in den verschiedenen Blutproben ein Drittel der Abbauformen in diese Rubrik einzuordnen, wobei nur der Stabilisator mit 11 % ein besseres Ergebnis aufzuweisen hat. Ebenso günstig liegt beim Stabilisator auch das prozentuale Verhältnis der X-Formen zu den Gesamt-Leukozyten mit 3 %, während Na-Citrat mit 5,5 % und die übrigen Proben mit rund 10 % folgen. Bei der Betrachtung des prozentualen Anteils der gesamten Abbauformen an den Gesamt-Leukozyten liegt das Na-Citrat mit 18,9 % am günstigsten; die übrigen Antikoagulantien schließen sich mit ca. 30 % in deutlich faßbarem Abstand an. Durchweg sind hierbei die Neutrophilen vor den übrigen Zellarten relativ gering beteiligt, wenngleich wohl kaum eine sichere Aussage über die geringzahligen Eosinophilen, Basophilen und Monozyten gemacht werden kann. Beim Stabilisator ist der besonders niedrige Anteil der Neutrophilen und der besonders hohe Anteil der Lymphozyten an den Abbauformen auffällig.

Nach 10 Stunden haben die Abbauerscheinungen in den Blutproben bei allen Zellarten stark an Zahl zugenommen. Dabei ist die Zunahme überall ziemlich gleichmäßig. Die absoluten Werte der X-Formen schwanken im Vergleich zur Sofortreaktion nur geringfügig. Ihr prozentualer Anteil an den Gesamtabbauformen ist jedoch eindeutig zurückgegangen, da nunmehr die Neutrophilen den Hauptanteil stellen. Dabei besteht bei den Neutrophilen fast in allen Antikoagulantien ein gleichmäßiger Anstieg der Abbauformen. Allein der Stabilisator macht hierin eine Ausnahme. Dieser hat nämlich im Gegensatz zur Sofortwirkung am Morgen hinsichtlich des Neutrophilen-Abbaus die übrigen Antikoagulan-

Tabelle 3

Abbauformen der einzelnen Zellarten in den verschiedenen Antikoagulantien um 8^{15} Uhr (Mittelwerte)

	Gesamtabbauf.	in % der Ges.-L.	Anstieg in %	N.-Abbauf.	in % der N.	Eo + Baso-Abbauf.	in % der Eo + Baso.	Ly.-Abbauf.	in % d. Ly.	Mono-Abbauf.	in % der Mono	X-Formen	in % der Ges. Abbauformen	in % der Ges.-Leukozyten
Citr.	946	18,9	14,9	311	11,1	37	30,3	271	17,6	52	20,8	275	29,1	5,5
Oxal.	1718	30,1	26,0	599	19,5	81	52,3	414	23,6	106	50,5	518	30,0	9,1
Stab.	1044	27,1	16,4	131	5,9	36	26,1	365	30,2	97	50,0	115	11,0	3,0
Hep.	1614	28,1	25,4	566	19,4	12	9,6	474	23,2	15	12,0	547	33,9	9,3
Def.	1130	30,7	17,8	408	23,0	11	19,3	254	21,3	45	18,3	412	36,5	11,1

Tabelle 4

Abbauformen um 18 Uhr

Citr.	2465	49,3	38,7	1378	51,6	101	67,4	545	31,5	73	90,1	368	14,9	7,4
Oxal.	3249	60,2	51,0	1819	16,9	101	77,1	737	44,2	51	69,9	541	16,6	10,0
Stab.	1926	52,7	30,3	1156	56,1	69	49,3	390	37,2	42	30,7	269	13,9	7,2
Hep.	3017	53,7	49,1	1780	59,6	95	62,9	583	30,8	72	70,6	487	16,1	8,7
Def.	1773	57,3	27,8	934	66,1	45	40,9	373	33,4	36	69,2	385	21,8	12,5

Anmerkung: Ges. L. = Gesamtleukozyten
N. = Neutrophile
Eo. = Eosinophile
Baso = Basophile
Ly. = Lymphozyten
Mono. = Monozyten

tien erreicht. Die Lymphozyten hingegen scheinen sich jetzt besser zu halten, obschon auch hier die Abbauformen z. B. beim Citrat und Oxalat fast um 100 % zunehmen. Für die Eosinophilen, Basophilen und Monozyten gilt auch diesmal dasselbe wie am Morgen (s. Tab. 3 und 4 und Fig. 13 bis 18).

Die Thrombozyten zeigen in den einzelnen Blutproben ein recht unterschiedliches Verhalten (Tab. 5).

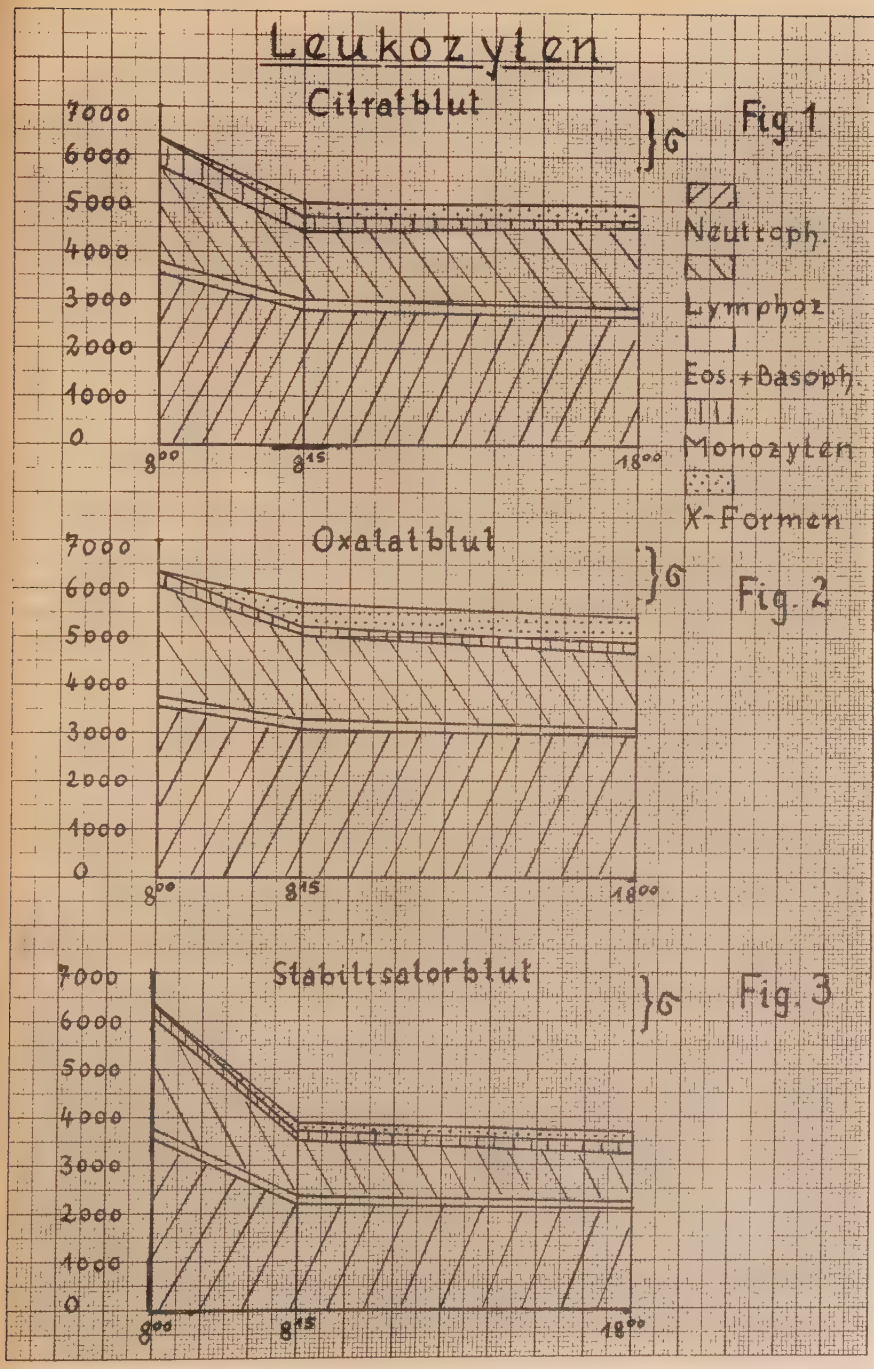
T a b e l l e 5

Mittelwerte des absoluten und prozentualen Thrombocyten-Abfalls in den verschiedenen Antikoagulantien

	8^{15} Uhr		18 Uhr	
		Abfall in %		Abfall in %
Ausgangswert	255 200			
Citrat	237 800	7,0	179 300	30,0
Oxalat	230 600	9,6	135 600	46,9
Stabilisator	227 500	10,9	195 500	23,5
Heparin	177 100	30,6	24 100	90,6
Defibriniert	-	-	-	-

Während sie im Citrat, Oxalat und Stabilisator am Morgen nur um 7 bis 10 % absinken, sind im Heparin 10 bis 15 Minuten nach der Blutentnahme schon nahezu ein Drittel der Thrombozyten zerstört. Im defibrinierten Blut kann man nur noch vereinzelt Thrombozyten in der Kammer antreffen, so daß diese nicht mehr zahlenmäßig erfaßt wurden. Die Zerstörung der Thrombozyten geht in den nächsten 10 Stunden ähnlich wie bei der der Leukozyten in den verschiedenen Mischungen ziemlich gleichmäßig in dem bei der Sofortreaktion beobachteten Verhältnis weiter. Nur der Stabilisator verhält sich wiederum anders. Hier nimmt der prozentuale Anteil der zerstörten Thrombozyten nur von 10,9 % auf 23,5 % zu, während sich im Na-Citrat nunmehr fast ein Drittel, im Oxalat nahezu die Hälfte der Thrombozyten aufgelöst haben. Im Heparin sind zu dieser Zeit nur noch knapp 10 % der Thrombozyten intakt.

Für die Thrombozyten berechneten wir nach der obigen Formel eine Streubreite von 73 236, was bedeutet, daß bei der Sofortwirkung die Thrombozyten nur im Heparin und defibrinierten Blut signifikant abfallen, während man über die übrigen Antikoagulantien


Leukozyten
Citratblut
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
8⁰⁰
8¹⁵
18⁰⁰
G
Fig. 1
Neutroph.
Lymphoz.
Eos. + Basoph.
Monozyten
X-Formen
Oxalatblut
Fig. 2
Stabilisatorblut
Fig. 3

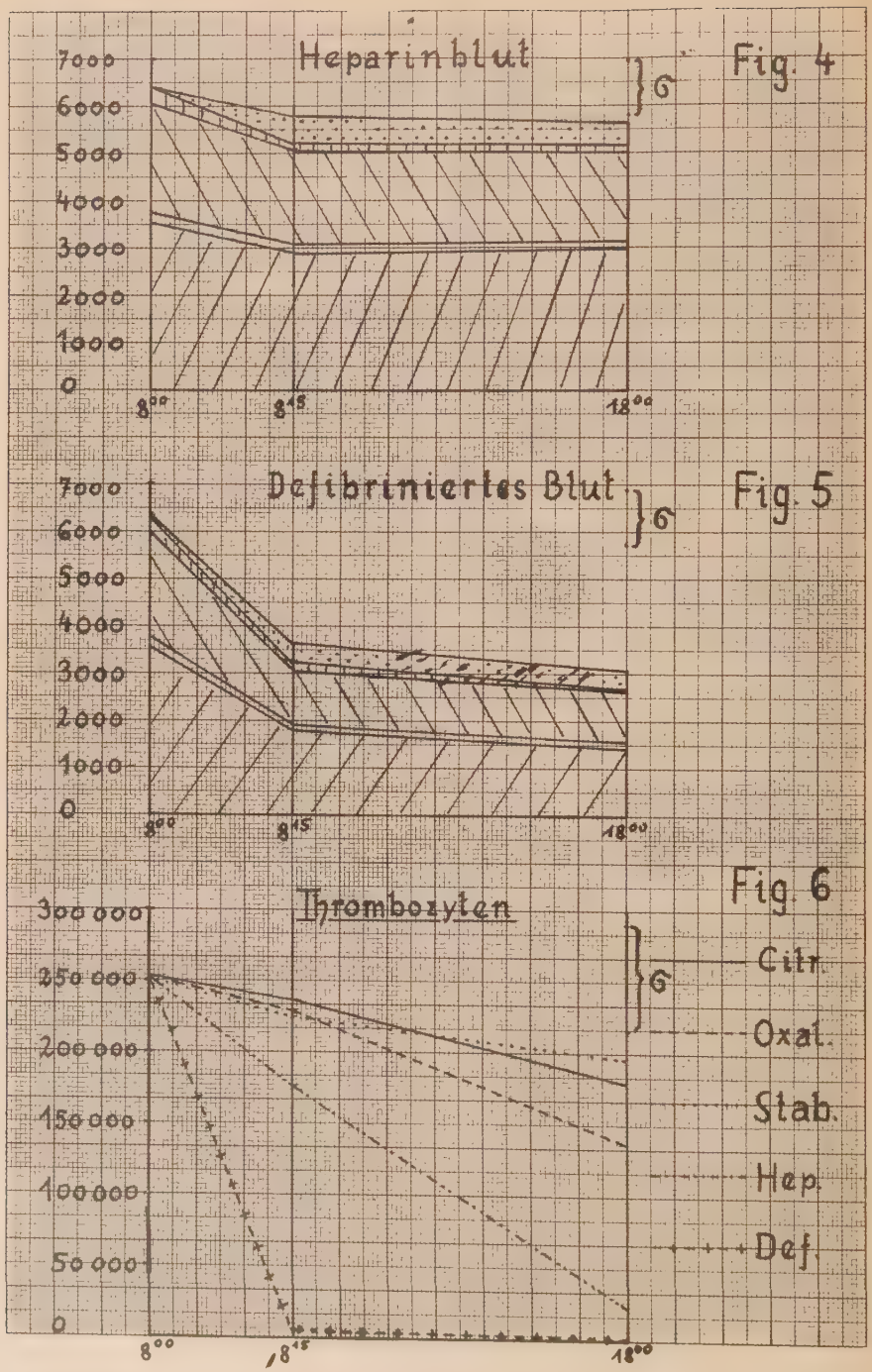


Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

Darstellung der einzelnen Zellarten mit ihren Abbauformen um 8^{45} Uhr.

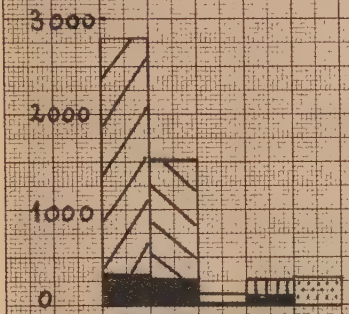


Fig. 7

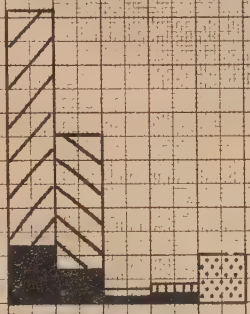
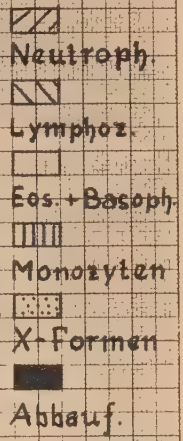


Fig. 8



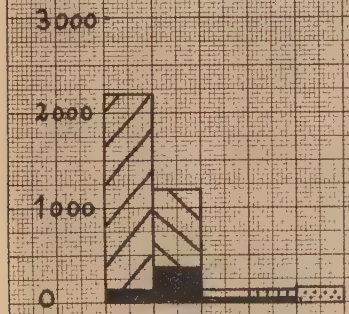


Fig. 9

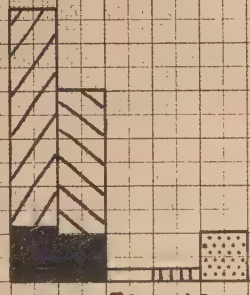


Fig. 10

Gesamtabbauformen der Gesamtleukozyten

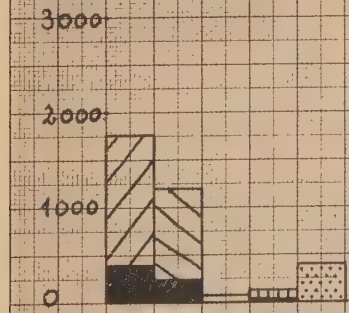


Fig. 11

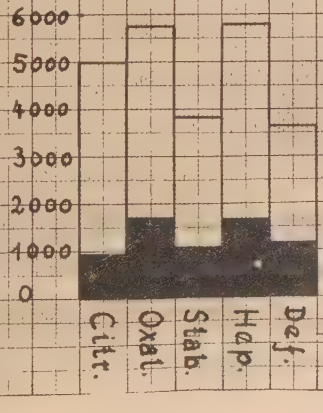


Fig. 12

Darstellung der einzelnen Zellarten mit ihren Abbauformen um 18‰

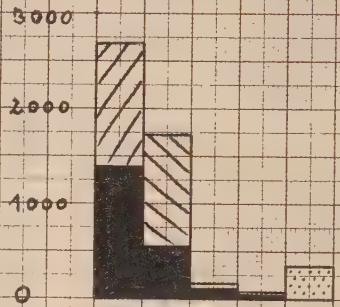


Fig. 13

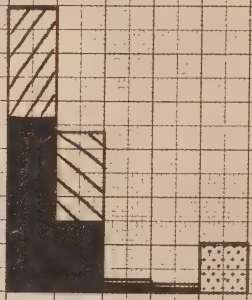


Fig. 14

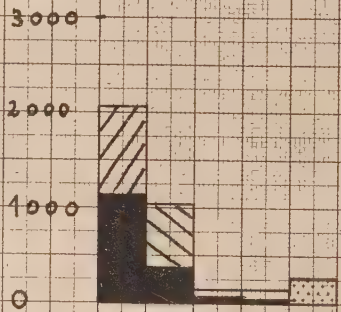


Fig. 15

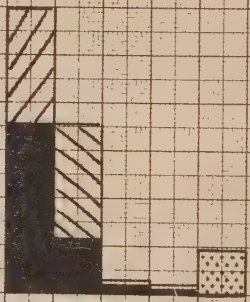


Fig. 16

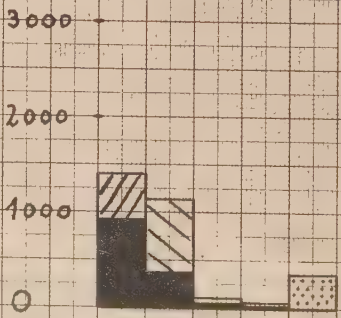


Fig. 17

Gesamtabbauformen der Gesamtleukozyten

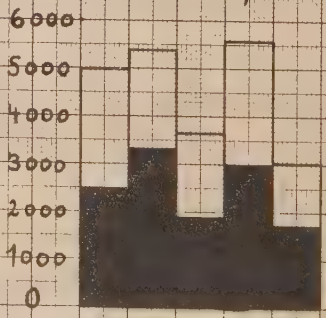


Fig. 18

keine bindenden Aussagen machen kann. Nach 10 Stunden ist der Thrombozyten-Abfall in allen Blutproben signifikant (s. Fig. 6).

Diskussion

Im Zusammenhang mit diesen Ergebnissen dürften Verlauf und Ursache des Zellzerfalls von Interesse sein. Zu diesem Zweck haben wir den Abbau in seinen verschiedenen Formen im Differentialblutbild näher untersucht. Dies interessiert uns auch im Hinblick auf die absolute Zellzahl, da in dieser alle Formen des Abbaues enthalten sind. Ohne Berücksichtigung der schon weitgehend abgebauten Zellen ist eine hinreichende Aussage über das Verhalten der Leukozyten in den verschiedenen Lösungen schlechterdings nicht möglich. Es kommt nicht so sehr auf das bloße Vorhandensein von Zellen an, sondern vielmehr darauf, ob die Zellen noch intakt und funktionstüchtig erscheinen.

So glatt und reibungslos die Zählung der Gesamt-Leukozyten in der Kammer erfolgt, so schwierig ist es manchmal auf Grund der verschiedenartigsten Wirkungen der Antikoagulantien auf das Blutbild, im Differentialblutbild eindeutige Bestimmungen vorzunehmen. Es sind nicht nur die Zellen z. T. schon so sehr verändert, daß ihre Identifizierung oft erschwert ist, sondern es scheint auch die Färbung der Ausstriche durch die hinzugesetzten gerinnungshemmenden Substanzen des öfteren mehr oder weniger stark beeinträchtigt zu sein. Daß die unterschiedliche Färbung nicht durch die Färbetechnik bedingt ist, geht allein schon aus den einwandfreien Ausstrichen von Normalblut und defibriniertem Blut hervor, wenngleich auch beim defibrinierten Blut die Sauberkeit und Klarheit des Ausstriches oft zu wünschen übrig läßt. Ob dies die Zerfallsprodukte der Leukozyten und Thrombozyten bewirken, die gerade im defibrinierten Blut besonders massenhaft vorhanden sein dürften, ist nicht ersichtlich. Auf der anderen Seite können die Ausstriche der konservierten Blutproben bis auf die des Heparinblutes zum Teil völlig einwandfrei sein. Dies kann besonders vom Stabilisator gesagt werden, während das Heparinblut immer etwas rötlich verschwommen in seinem Ausstrich erscheint. Zwischen den blassen Erythrozyten zeichnet sich eine netzartige Struktur ab; die Zellen sind meist verkleinert und sehr blaß gefärbt. Die Differentialblutbilder des Citrat- und Oxalatblutes sind wechselnd dunkel gefärbt, wobei besonders die Erythrozyten fast ausnahmslos in allen Präparaten zum großen Teil Vakuolenbildung und weitgehende Ausstanzung der Erythrozytenränder aufweisen. Diese Ausstanzung imponiert auch häufig als Stechapfelform der Erythrozyten.

Im Citratblut erscheinen die Zellen teils kleiner, teils grösser als normal. Ersteres ist besonders bei der dunklen Zellfärbung der Fall. Die Chromatinstruktur der Kerne ist hierbei stark vergröbert bzw. pyknotisch. Die pyknotischen Kernsegmente der Neutrophilen sind hin und wieder ineinander gedrückt, so daß deswegen und wegen der hochgradigen Schrumpfung der Neutrophilen eine Unterscheidung von den Lymphozyten, besonders von den kleinen, erschwert ist. Die Granulierung des Plasmas ist bei diesen Formen auch meist nicht mehr erkennbar. Andererseits sind die neutrophilen Zellen manchmal vergrößert und aufgequollen. Dabei nehmen die Zellen meist das Aussehen hochgradiger Verflüssigung an, sowohl hinsichtlich ihrer Kernsegmente, wie auch ihrer Zellgrenzen. Die tropfen- und schollenförmigen Kernsegmente können die mannigfachsten Formen annehmen: Schlieren-, Kleeblatt-, Hantel-, Halbmond- und andere Formen mehr werden hierbei gesehen. Diese vielfältigen Erscheinungen können durch den Kernzerfall selbst wie auch infolge gesteigerter Verletzbarkeit der im Abbau begriffenen Zellen durch den mechanischen Insult des Ausreichens hervorgerufen sein. Außer den Segmenten sind die Zellgrenzen auch häufig in Auflösung begriffen. Das Protoplasma erscheint meist aufgehellt bis wasserklar. Die Granula sind auch hier oft nicht mehr oder nur noch sehr schwach zu erkennen. Lokale abgrenzbare Aufhellungen können im Plasma beobachtet werden.

Bei den Lymphozyten zeigen sich die großen am anfälligsten. Die Kerne bieten hier im Abbau ein aufgequollenes, verflüssigtes bis verwischtes Bild, wobei jegliche Kernstruktur verloren geht; der Kern bekommt ein glasig-homogenes Aussehen. Man beobachtet im Kern der großen, noch relativ gut erhaltenen Lymphozyten manchmal rundliche, fast wie ausgestanzt aussehende Aufhellungen, die K o e f f l e r (28) als artefizielle Kernkörperchen deutet, welche sich im Laufe der Kernverflüssigung herausgebildet haben können. Die Zellgrenzen sind bei der Mehrzahl der großen Lymphozyten noch gut erhalten, im Gegensatz zu den kleinen, wo diese Veränderung mit zu den häufigsten Abbauerscheinungen zu rechnen ist. Das Plasma der kleinen Lymphozyten hängt meist nur noch spärlich am Kern, ist oft zipflich ausgezogen oder haftet dem Kern wie eine Fahne an, was von H e i l m e y e r und v. M u t i u s (17) bei den Abbauformen der Neutrophilen beschrieben wird. Manchmal ist das Protoplasma auch völlig verschwunden. Der Kern selber trägt in den allermeisten Fällen Zeichen der Pyknose bzw. Chromatinvergröberung. Zudem sind die Kerne der kleinen Lymphozyten in manchen Ausstrichen wechselnd stark gekerbt, gebuchtet oder gar gelappt. Hin und wieder nehmen sie auch

die Gestalt von Drüsenfieberzellkernen an; hierbei ist das Plasma stark basophil gefärbt.

Die Abbauerscheinungen von Kern und Plasma sind völlig unabhängig voneinander. So kommt es, daß schon gleich bei der Sofortreaktion der Prozentsatz der im Abbau begriffenen Lymphozyten so hoch liegt, obgleich es manchmal sehr schwer fällt, bestimmte Zellformen schon den Abbauformen zuzurechnen. Deswegen mögen auch die verschiedenen quantitativen Angaben für die einzelnen Abbauformen im Schrifttum differieren, da gerade bei der Beurteilung der einzelnen Abbauformen die subjektive Auslegung eine besondere Rolle spielt. Wir ließen uns bei der Einordnung der Zellen nur von klaren, in der Literatur beschriebenen Abbauzeichen leiten.

Die Eosinophilen sind teilweise schwer zu differenzieren, da man bei ihnen manchmal den Eindruck hat, daß die eosinophilen Granula basophilen Charakter angenommen haben (siehe T z a n k und D r e y f u s s (51)). Man findet nämlich häufig sehr deutlich beide Arten von Granula in einer Zelle nebeneinander. Die Granula nehmen vereinzelt auch an Zahl ab, so daß das ungefärbte Plasma durchscheint. Im großen und ganzen zeigen die Granula als solche eine sehr gute Haltbarkeit. Das Plasma ist in vielen Fällen vakuolig degeneriert, wobei die Zellgrenzen nur selten völlig aufgelöst sind. Ab und zu liegen die meist farblosen Granula zerstreut im engeren und weiteren Bereich der abgebauten Zelle. Die Kernsegmente sind des öfteren deutlich abgerundet; eine Struktur ist nur in wenigen Fällen erhalten.

Die Basophilen sind nur noch sehr vereinzelt anzutreffen. Ihre teilweise völlig farblos gewordenen Granula haben zahlenmäßig abgenommen. Kern und Plasma sind durchweg vakuolisiert.

Wenn man über die geringzahligen Zellen kaum etwas Verbindliches angeben kann, so trifft dies wohl im besonderen Maße für die Monozyten zu. Diese sind teilweise noch sehr gut erhalten, beim Gros aber ist der Kern aufgequollen und verschieden deutlich vakuolisiert. Der Kern erscheint dabei verflüssigt und stark gelappt; am Rande ist er oft nur noch verschwommen. Das Protoplasma verliert fast durchweg seine Granulierung und ist wasserklar. Die Zellgrenzen sind häufig nur noch undeutlich oder völlig aufgehoben.

Die Monozyten dürften mit den großen Lymphozyten wohl den Hauptanteil an den X-Formen stellen. Hierbei handelt es sich also um Zellen, die auf Grund ihres fortgeschrittenen Abbaues nicht mehr identifiziert werden können. Dabei sind es vor allem die Veränderungen

am Kern, Verflüssigung, ausgezogene oder ineinandergedrückte Kerntrümmer, Pyknose etc., die eine differenzierte Einordnung unmöglich machen. Auch das Plasma läßt mit dem Verlust der Granula und der charakteristischen Färbung die Unterscheidung zwischen den Monozyten und großen Lymphozyten oft nicht mehr zu. Unter den X-Formen sind auch verwischte Farbeffekte zu finden, die den "Gumprecht'schen Kernschatten" oder den von S c h u l t e n (48) illustrierten Schmiereffekten bei der chronischen lymphatischen Leukämie sehr nahe kommen.

Die übrigen Blutproben zeigen im großen und ganzen ähnliche Erscheinungen, ohne daß man spezifische Abbauformen für die einzelnen Antikoagulantien aufstellen könnte. Vielleicht ist im Oxalatblut die häufigere Vakuolenbildung im Kern und Plasma der Segmentkernigen bemerkenswert. Auch treten gehäuft Übersegmentkernige auf. Die Zellgrenzen sind außerdem manchmal sehr unregelmäßig, jedoch noch nicht aufgelöst.

Beim Stabilisator fällt im allgemeinen eine bessere Färbbarkeit auf. Das Plasma der Neutrophilen weist in manchen Fällen Aufhellungen besonders am Kern auf. Eine deutliche acidophile Färbung des Lymphozyten-Plasmas kann hin und wieder beobachtet werden.

Das Heparinblut bereitet wegen der ungünstigen färberischen Wirkung auf die Ausstriche bezüglich der Zelldifferenzierung einige Schwierigkeiten, doch macht es die Identifizierung der Zellen nicht unmöglich.

Im defibrinierten Blut ist in verschiedenen Präparaten eine zunehmende Basophilie des Lymphozyten-Plasmas zu beobachten, wie dies auch T z a n k und D r e y f u s s (51) von den mittleren Lymphozyten berichten.

Im ganzen betrachtet stimmen die von uns beobachteten Abbauvorgänge mit den in der Literatur beschriebenen ziemlich gut überein, sowohl bezüglich der Verlaufsform wie auch der Abbauformen selbst. Ein wesentlicher Unterschied kann zwischen den morgendlichen und abendlichen Abbauformen nicht ermittelt werden; der Abbau hat am Abend nur zahlenmäßig stark zugenommen. Im Gegensatz zu den Feststellungen im Schrifttum sehen wir die intakten Lymphozyten im Differentialblutbild schon bei der Sofortreaktion deutlich zurückgehen. Von einer besonderen Stabilität der Lymphozyten ist in unseren Versuchen nichts zu erkennen. Bei der Sofortwirkung hat man eher den gegenteiligen Eindruck, da die Lymphozyten prozentual wie absolut stärker abgebaut werden als die Neutrophilen. Ob diese unterschiedlich nur mit der subjektiven Methode der Zellbeurteilung zusammenhängt, bleibt da-

hingestellt. Jedenfalls sinken die Lymphozyten auch bei Außerachtlassung der Abbauformen im Differentialblutbild stärker ab als die neutrophilen Zellen. Immerhin mag man nach der starken Beeinflussung durch die Antikoagulantien bei der Sofortreaktion eine Beruhigung des Lymphozyten-Abbaues annehmen, da sich in den folgenden 10 Stunden die Lymphozyten vor den Neutrophilen besser zu halten vermögen.

In Anbetracht dieser grundlegenden Veränderungen des Blutbildes erhebt sich die Frage nach der Ursache dieses ausgedehnten Zellabbaues. Mit Parrisius und Schlopsnies (42), Heilmeyer und v. Mutius (17) und Hagemann (15) kann wohl eine Fermentautolyse angenommen werden. p_H- und Osmoseverschiebung dürften diese fördernd beeinflussen. Deswegen bestimmten wir den p_H-Wert der einzelnen Substanzen und fanden, daß der p_H-Wert für Citrat (7,9) und Oxalat (8,3) im Alkalischen, der vom Stabilisator (4,9) im Aciden liegt, während für das HEPARIN NOVO ein p_H-Wert von 6 bis 7,5 angegeben wird. Beim Studium der Ausstriche nach diesen Gesichtspunkten können gewisse übereinstimmende Erscheinungen in den beiden alkalischen Lösungen festgestellt werden, wie dies von Hagemann (15), Schade und Mayr (43) bestätigt wird. Die Vakuolenbildung der roten wie auch der weißen Blutzellen muß hervorgehoben werden; dies trifft im besonderen Maße für die Erythrozyten zu. Ebenso sind in diesen Substanzen die Zellen häufig stark gequollen und diffus verflüssigt, wenngleich auch häufig eine Zellschrumpfung beobachtet wird. Es wäre also möglich, daß die p_H-Verschiebung den Zellabfall wirklich zu beschleunigen vermag.

Beim Stabilisator kann im allgemeinen von der im Schrifttum für seinen p_H-Bereich erwähnten Schrumpfung nicht die Rede sein. Auffällig ist jedoch das Auftreten der Acidophilie des Lymphozyten-Plasmas, was auch schon Hagemann (15) in seinen Untersuchungen festgestellt hat. Zudem scheint der Abbau im Stabilisator gemäßigter vor sich zu gehen; gewöhnlich nimmt er nicht die schroffen Formen der alkalischen Mischungen an.

Beim Heparin dürfte der p_H-Faktor keine so große Rolle spielen, da hier der p_H-Bereich relativ günstig und der Heparinzusatz nur minimal ist. Was hier wie auch im defibrinierten Blut den Zellabbau beschleunigt, ist nicht sicher zu entscheiden. Ob hier die toxische Wirkung seitens der Substanz oder der Zerfallsprodukte vorliegt, bleibt zu prüfen. Jedenfalls darf man letzteres für das defibrinierte Blut annehmen, wobei die mechanische Behandlung des Blutes im Zuge der Defibrinierung den Zellabbau brüsk eingeleitet haben mag.

Die osmotischen Verhältnisse ließen wir ungeprüft. Die Blutisotonie des 3,8 %igen Na-Citrates ist jedoch bekannt. Trotzdem darf man wohl auch eine Abbauwirkung durch Änderung des osmotischen Optimums annehmen, da unsere Beobachtungen mit denen von S c h a d e und M a y r (43) weitgehende Übereinstimmung zeigen.

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß nicht alle Proben der blutgesunden Versuchspersonen von den Antikoagulantien gleichartig beeinflußt werden. So können wir im Blut eines 78-jährigen (das Blut der anderen stammt durchschnittlich von 20 bis 45-jährigen) in den verschiedenen Mischungen auffallend viele "Gumprecht'sche Schatten" feststellen, was mit einer altersbedingten Herabsetzung der Resistenz zusammenhängen mag. Das Blut einiger jüngerer Versuchspersonen verhält sich außer im defibrinierten Blut in allen Proben auffallend stabil, besonders im Stabilisator; dies trifft wiederum vorwiegend für die Neutrophile zu. Am Abend scheint der Abbau für alle Versuchspersonen gleich stark zu sein.

Bei den Thrombozyten wurden die Abbauformen nicht näher in Betracht gezogen, da eine hinreichende Beobachtung derselben im Phasenkontrastmikroskop bei der von uns angewandten Zählmethode nicht möglich ist. Hier zeichnen sich die Thrombozyten in allen Substanzen, außer im Heparin, ganz klar als kreisrunde, scharfkonturierte Gebilde ab. Von Abbauformen fehlt jede Spur. Wahrscheinlich lösen sich die Thrombozyten derart schnell auf, daß die restlichen Thrombozyten-Trümmer mit unserem Verfahren nicht mehr beobachtet werden können. Im Heparin sind die Verhältnisse dadurch undurchsichtiger,als neben den deutlich sichtbaren Thrombozyten Verunreinigungen in Gestalt von nadelförmigen Kristallen, Fasern, staubartigen Gebilden und Verklumpungen zu finden sind. Ähnliche Verunreinigungen trifft S t r a t h a u s e n (50) auch beim Citratblut an, allerdings bei Beobachtung im Dunkelfeld. Ob es sich bei den Verklumpungen um Thrombozyten-Agglutinate handelt, kann nicht entschieden werden. Diese Annahme liegt jedoch nahe, womit auch der rapide Thrombozyten-Abfall im Heparin mit erklärt werden könnte.

Vielleicht ist beim Thrombozyten-Zerfall ebenso wie beim Leukozyten-Abbau der Gehalt an proteo- und amylolytischen Fermenten verantwortlich zu machen, da diese nach H e i l m e y e r und B e g e m a n n (18) auch in den Thrombozyten nachgewiesen werden können.

Im defibrinierten Blut werden Thrombozyten nur noch vereinzelt beobachtet. Dabei ist die Kammer völlig sauber und klar, so daß die Vermutung berechtigt ist, daß die Thrombozyten mit dem Fibringerinsel verklumpt ausfallen, wie dies von W a l t o n (54) in Versuchen mit

Dextransulfat erkannt wird.

Diese Versuche haben somit gezeigt, daß die Lymphozyten sich schon bei kurzfristiger Beeinflussung durch verschiedene Antikoagulantien morphologisch stark verändern, und damit auch in ihrer Funktionstüchtigkeit weitgehend beeinträchtigt sein dürften. Es erscheint deshalb ratsam, in Fällen, bei denen Wert auf Übertragung funktionstüchtiger Leukozyten gelegt wird, möglichst nicht mit Antikoagulantien vorbehandeltes Blut zu transfundieren. Aus den vorliegenden Ergebnissen geht weiterhin hervor, daß Blutproben, die mit den gebräuchlichsten Antikoagulantien ungerinnbar gemacht wurden, schon nach wenigen Minuten nicht mehr für genaue morphologische Bestimmungen verwandt werden können, da die Leukozyten und Thrombozyten dann schon in der Kammer, wie auch im Differentialblutbild mehr oder weniger stark beeinträchtigt sind.

Zusammenfassung

Das Blut von 20 blutgesunden Versuchspersonen wurde mit Na-Citrat, K-Oxalat, einem bestimmten Stabilisator und Heparin in vitro behandelt, wobei, wie auch an einer defibrinierten Blutprobe, der Einfluß dieser Substanzen auf das weiße Blutbild und die Thrombozyten nach 10 bis 15 Minuten und nach 10 Stunden geprüft wurde. Die Leukozyten fallen in allen Proben schon nach 10 bis 15 Minuten signifikant ab, besonders im Stabilisator und defibriniertem Blut; dabei sind alle Zellarten ziemlich gleichmäßig betroffen. Nach 10 Stunden ist der Leukozyten-Gehalt außer im defibrinierten Blut in allen Mischungen praktisch konstant geblieben.

Das Studium der Abbauformen im Differentialblutbild ergibt bei der Sofortwirkung einen stärkeren Abfall der Lymphozyten; im Verlauf der folgenden 10 Stunden sinken dafür die Neutrophilen umso stärker ab.

Die Thrombozyten gehen bei der Sofortwirkung nur im Heparin- und defibrinierten Blut signifikant zurück. Nach 10 Stunden ist ihr Abfall in allen Proben signifikant.

An dieser Stelle sei es mir gestattet, dem Vorstand der Medizinischen Universitätsklinik Innsbruck, Herrn Professor Dr. med. A. H i t t m a i r , für die freundliche Überlassung des Themas, sowie Herrn Oberarzt Privatdozenten Dr. med. F. L e i b e l s e d e r , der mich bei der Durchführung der Arbeit stets hilfsbereit unterstützt hat, meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Gleichzeitig möchte ich dem Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, Herrn Professor Dr. med. E. W o l l h e i m , für die freundliche Übernahme der Arbeit und des Korreferats und Herrn Oberarzt Privatdozenten Dr. med. J. Z i s s l e r für die Erstellung des Referates danken.

Literaturverzeichnis

1	Bang, H. O. u. P. Bechgaard	Nord. Med. 35, 1749 (1947)
2	Belk-Henry u. Rosenstein	cit.nach Schürch-Willenegger-Knoll
3	Benhamou, E. u. C. Mercier	Z.Org.f.ges.Chir. 99, 338 (1940)
4	Bull, D. C. u. Ch. R. Drew	Z.Org.f.Chir. 106, 512 (1942)
5	Dankward, A.	Diss. München 1951
6	Domanig, E.	Wiener Klin. Wschr. 28, 1067 (1937)
7	Mc Donald, A. u. G. M. Stephen	Zentralorgan f. Chir. 98, 284 (1940)
8	Drew, C. R. u. J. Scudder u. K. Edsall	J.Lab.Clin.Med. 25, 240 (1939)
9	Filatow, A.	Brun's Beitr.z.klin.Chir.164,9 (1936)
10	Fischer, R.	Schw.Med.Wschr. 10, 291 (1942)
11	Fischer, R. u. Jeaneret	Z.Org.f.ges.Chir.105, 704 (1942)
12	Gandorfer	Diss. München 1944
13	Gebelein, H. u. Heite, H. J.	Statistische Urteilsbildung, Springer-Verlag 1951
14	Gram u. Per Louis	Kongr.Zentrbl.inn.Med.100,669 (1939)
15	Hagemann, W.	Virchows Arch.f.path.Anat.Physiol. Berlin 1938
16	Heckner, F.	Dtsch.Med.Wschr.3/4 (1948), 47
17	Heilmeyer, L. u. J. von Mutius	Klin.Wschr. 24/25, 339 (1947)
18	Heilmeyer, L. u. H. Begemann	Handb.f.inn.Med.,2.Bd.1939, S. 772 ff., Springer-Verlag 1952
19	Heinze, R. u. J. Wolff	Mschr.f.Kinderheilk., Berlin 1940
20	Heppner, F.	Die Blutbank, Springer-Verlag Wien 1951, S. 17
21	Hittmair, A.	Fol.Haematol. 59, 50 (1938)
22	Hittmair, A.	Klin.Untersuchungsmethoden Verlag Urban & Schwarzenberg Wien 1948
23	Howell, W. H. u. Mc Lean	cit.nach Schürch-Willenegger-Knoll, S. 99
24	Jagic	cit.nach Parrisius u. Schlopsnies,s.u.
25	Kiguchi u. Kioto	cit.nach Autmaring, Diss.Münster 1940
26	Kislowa	cit.nach Schürch-Willenegger-Knoll, S. 36
27	Koch, E.	Klin.Wschr. 29, 474 (1951)
28	Koeffler, H.	Diss.Hamburg 1950
29	Knoll, H.	Dtsch.Zschr.f.Chir.252, 463 (1939)
30	Knoll, H.	Acta Helv.Med. 6, 915 (1939)
31	Kolmer, J. A.	cit.nach Autmaring, Diss.Münster 1940

32 Kolmer, J. u. M. Howard	Am.J.Med.Science 197, 311 (1933)
33 Kolmer, J. A.	Ref.Kongr.Zentrbl.100, 261 (1939) cit.nach Heinze und Wolff, s. o.
34 Lübbers, P.	Dtsch.Med.Wschr. 35/36, 518 (1947)
35 Lübbers, P. u. E. Koch	Dtsch.Arch.klin.Med. 198, 330 (1951)
36 Lüdin, H.	Act.Haemat. 342 (1952)
37 Mauterer, E.	Diss. Düsseldorf 1951
38 Motz, H. W.	Diss. München 1952
39 Müller	Arch.f.klin.Med. 91,
40 Olef, I.	cit.Kongr.Zentrbl.inn.Med.86,132 (1937)
41 Osgood	cit.nach Undritz, s. u.
42 Parrisius, W. u. W. Schlopsnies	Fol.Haematol. 34, Heft 1 (1927)
43 Schade u. K. Meyer	Krankheitsforschg.Bd.8, Heft 4 (1930) cit. nach Philipsborn, E., Med.Mschr. 4, 122 (1950)
44 Schilling, K.	Diss. Freiburg i. Br. 1956
45 Schilling, V.	Das Blutbild, 1943
46 Schürch-Willenegger-Knoll	Blutkonservierung und Transfusion von konserviertem Blut. Springer-Verlag 1942
47 Schulten, H.	Med. Klin. 36, 1170 (1949)
48 Schulten, H.	Lehrbuch d.klin. Haematologie 4. Aufl. Stuttgart 1948
49 Sonder, St.	Act.Helv.Med. 4, 436 (1941)
50 Strathausen, I.	Diss. Heidelberg 1950
51 Tzank, A. u. A. Dreyfuss	Sang 11,606 (1937)
52 Undritz, E.	Fol. Haematol. 65, 195 (1941)
53 Wagner, H.	Zentrbl.f.Gynäk.Heft 11, 1031 (1951)
54 Walton, K.	Dtsch.Med.Wschr. 76, 1579 (1951)
55 Zadeck	Handb.d.allg.Haemat.Bd.1/2, 1373 (1933) Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin

L e b e n s l a u f

Am 4. September 1929 wurde ich als fünftes Kind des Landwirtes Wilhelm C o e n e n und seiner Ehefrau Anna, geb. Terren, in Kessel am Niederrhein geboren. Ab Ostern 1935 besuchte ich die Volksschule zu Kessel, um Ostern 1939 an die Oberschule in Goch überzuwechseln, wo ich bis zum Fronteinbruch im Herbst 1944 verblieb. Nach dem Zusammenbruch war ich Schüler des staatlichen Gymnasiums für Jungen in Kleve. Am 7. März 1950 legte ich dort die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1950/51 immatrikulierte ich mich an der Georgia Augusta in Göttingen. Daselbst bestand ich nach 5 vorklinischen Semestern am 5. 3. 1953 die ärztliche Vorprüfung. Dann studierte ich je ein klinisches Semester an den Universitäten Freiburg i. Br., Bonn, Innsbruck, München und die letzten beiden Semester an der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Wilhelm Coenen

RUDOLF DAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WUERZBURG